

アレンドロネートによる骨粗鬆症の治療経験

Experience of alendronate treatment for osteoporosis

坂田 仁
Hitoshi Sakata

Key Words: アレンドロネート, 骨粗鬆症, pQCT (末梢骨用定量的CT), 尿中デオキシピリジノリン (Dpd)

はじめに

骨粗鬆症の治療薬の主流はビタミンD₃にはじまり、現在では骨折予防効果の認められているビスフォスフォネートのうち第2世代のアレンドロネート、第3世代のリセドロネートに移り変わってきた¹⁾。当科においては国内で発売開始直後の2001年9月からアレンドロネートの投与を開始し、2005年10月の時点での服薬コンプライアンス、副作用を調べた。また、骨密度、尿中Dpd、身長を測定したのでアレンドロネートの治療効果についても報告する。

症例および方法

1) アレンドロネートの服薬コンプライアンスと副作用について

2001年9月から2004年4月までの期間の当科におけるアレンドロネート投与例は44歳~79歳(平均67.9±7.7歳)の女性161例である。アレンドロネートの投与方法は1日1回5mg(ボナロンまたはフォサマック1錠)を朝食前30分に服用させた。

2) アレンドロネートの治療効果について

アレンドロネートを投与して12~36カ月(平均20.4±6.9カ月)の経過観察の出来た原発性骨粗鬆症の症例は62例で、年齢が52~79歳(平均66.7±6.4歳)である。骨密度の測定には、Norland-Stratec社製XCT-960を用い、原則として非利き手橈骨遠位端の前腕長4%近位部をスライス厚2.5mmで全骨密度、海綿骨密度、準皮質骨密度を測定した^{2) 3)}。

骨吸収マーカーについては午前中の尿中デオキ

シピリジノリン(Dpd)を測定した^{4) 5)}。

身長の測定は、骨密度測定時に体重と共に測定している。アレンドロネート投与開始時の身長から最近の測定時の身長差を計測した。

結 果

1) 服薬コンプライアンスと副作用について

a) 患者さんの居住地とコンプライアンスとの関係

投与した症例の居住地と1年目の服薬状況を表1に示した。服薬コンプライアンスは隣市の土別市が優れていたが、枝幸、中川、西興部の比較的遠隔地の症例は短期で服薬中止となった。副作用による中止例は20例で全体の12.4%を占め、その内訳は表2, 3に示すとおり全例が1年以内で、消化器症状が15例(75%)を占めていた。全症例と名寄市の症例の服薬状況を表4, 5に示した。名寄市における服薬コンプライアンスは、1年目が53.7%、2年目が48.4%、3年目が45.6%であった(図1)。服薬中止時期は表6に示すように半数以上が3カ月以内であった。

2) アレンドロネートの治療効果について

a) 骨密度の増加効果について

アレンドロネート投与による骨密度増加効果を年間変化率で評価した。全骨密度においては投与前257.3mg/cm³から年間増加率1.2±1.9%、海綿骨密度においては投与前101.7mg/cm³から年間増加率0.4±3.7%、準皮質骨密度が投与前384.2mg/cm³から年間増加率1.4±2.0%であった。(図2)。

b) 尿中デオキシピリジノリン(Dpd)について

アレンドロネート投与前後に尿中Dpdを測定できた症例は58例で、年齢は51~83歳(平均66.8±8.9歳)、検査間隔は2~12カ月(平均5.5±2.3カ月)である。投与前後の尿中Dpd値は図3のと

おりで、投与前が $9.1 \pm 2.7 \text{ nN/mM} \cdot \text{Cr}$ から投与後 $7.5 \pm 2.3 \text{ nN/mM} \cdot \text{Cr}$ に17.6%の低下が、症例数としては58例中40例（約69%）が低下を示した（図3）。

c) 身長低下の防止効果について

身長測定の間隔は12カ月～46カ月、平均25.4カ

月で、変化なし28例、0.5cm低下14例、0.8cm低下2例、1cm低下17例、2cm低下1例であった。この間の骨折は2cm低下の1例で、過去に橈骨骨折の既往のある78歳の女性で、第8胸椎の圧迫骨折を受傷した。全症例を合計した年間身長低下は2.1mmであった。

表1 患者さんの居住地と1年目の服薬コンプライアンス

	服 薬	総 数	継続割合(%)
枝 幸	0	1	0
興 部	1	1	100
士 別	8	9	89
下 川	6	16	38
中 川	0	3	0
名 寄	51	95	54
西興部	0	2	0
美 深	8	14	57
風 連	10	20	50
合 計	84	161	52

表2 アレンドロネートの副作用

副作用	例 数
胃炎, 胃痛	10例
胸 や け	3例
嘔気・嘔吐	1例
食欲不振	1例
倦怠感	2例
頻 尿	1例
浮 腫	1例
皮 膚 炎	1例
合 計	20例

表3 副作用のための投与中止時期

中止時期	例 数
1回	7例
2回	1例
3回	2例
4回	2例
5回	1例
6回	1例
4カ月	4例
6カ月	1例
9カ月	1例

表4 全体の服薬コンプライアンス

	服 薬	総 数	継続割合(%)
1年	84	161	52.2
2年	75	157	47.8
3年	49	115	42.6

表5 名寄市の服薬コンプライアンス

	服 薬	総 数	継続割合(%)
1年	51	95	53.7
2年	45	93	48.4
3年	31	68	45.6

表6 服薬中止例の投与期間

期 間	例数
1カ月以内	22例
1～2カ月	11例
2～3カ月	5例
3～4カ月	5例
4～6カ月	5例
6カ月～1年	8例
1～2年	7例
2～3年	3例
3～4年	3例
合 計	69例

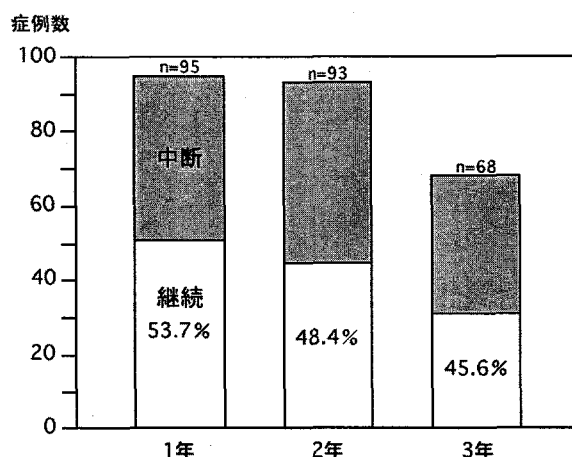


図1 名寄市におけるアレンドロネート服薬継続の割合

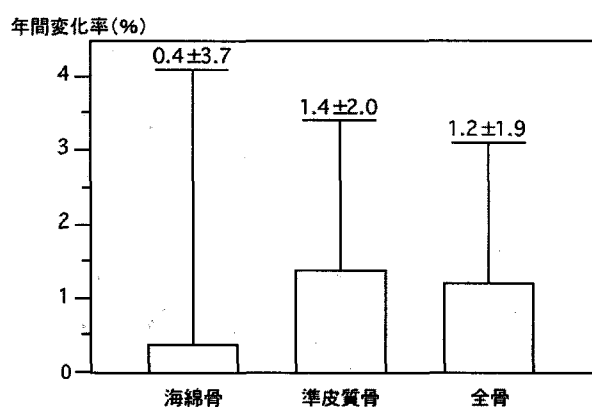


図2 アレンドロネートによる骨密度の増加効果(年間変化率)

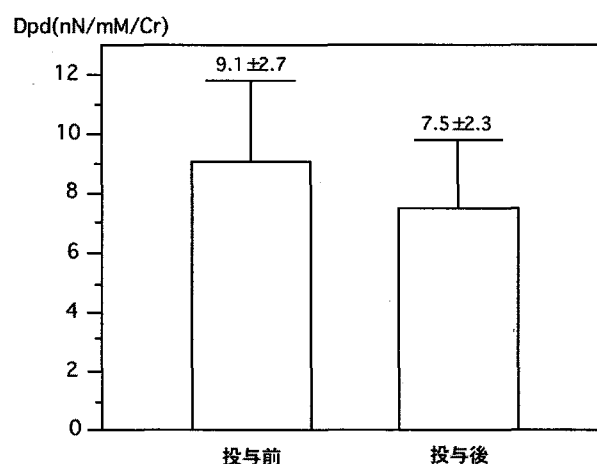


図3 アレンドロネートによる尿中Dpdの低下効果

考 察

アレンドロネートの服薬状況について、田中ら⁶⁾は服薬継続率が6カ月で約52%と、約半数が脱落し、その理由として「骨粗鬆症の病識不足による自己中止」、「服用方法を嫌う」、「消化管障害」を挙げている。また、菊野ら⁷⁾によると、アレンドロネートの処方例144例のうち、投与開始から6カ月間で34例、23.6%に有害事象による投与中止が見られ、そのうち、消化器症状によるものが27例と有害事象の78.4%で最も多かったと報告している。当科においては、有害事象による服薬中止は161例中20例(12.4%)で全例が投与開始後9カ月以内であった。その内訳としては胸やけの3例と胃痛の2例、皮膚炎、頻尿の各1例の計7例が初回処方後であった。20例のうち14例(75%)が消化器症状で菊野らとほぼ同様の結果であった。服薬中止例は全体で69例認められたが、3カ月以

内が39例と半数以上を占め、1年を超えてからの中止例は13例(18.8%)で飲み慣れてしまえば比較的長期間継続している。名寄市における服薬状況でも、近隣市町村を加えた全体よりはやや良好で、1年で53.7%、2年で48.4%、3年で45.6%と田中らに比べて良好と考えられる。それは、一人の医師による薬剤管理と、服薬指導、骨粗鬆症についての患者さんとのコミュニケーションなどが関与していると思われる。

当科における骨粗鬆症の薬物治療効果判定はビタミンD₃、ビタミンK₂では骨密度減少抑制効果程度で、エチドロネートではじめて全骨密度が年間0.2%の増加を見た^{8) 9)}。今回のアレンドロネートはさらに全骨密度で1.2%、海綿骨密度で0.4%、準皮質骨密度で1.4%の年間増加効果を示した。

海外におけるアレンドロネート10mg投与による骨密度の増加効果は、経過観察期間は異なるが、DXAによる腰椎BMDで、Schneiderら¹⁰⁾の1年間で

5.67%, 3年間ではTucciら¹¹⁾の9.6%, Cummingsら¹²⁾の8.3%, Liebermanら¹³⁾の8.8%, 7年間ではToninoら¹⁴⁾の11%, 10年間ではBoneら¹⁵⁾の10%以上と報告されている。又本邦においてはアレンドロネート5mg投与で、1年間で小林ら¹⁶⁾は5.3%, 小松ら¹⁷⁾は4.4%, 3年間ではKusidaら¹⁸⁾の9.2%の増加が報告されている。一方、橈骨BMDではSchneiderらのpQCTによる橈骨遠位端4%部位全骨密度で1年間に6.8%の増加を認めた他は、Toninoらが7年間で1%の増加、Boneらは10年、小松らは1年で優位な変化はなかったと報告している。Schneiderらは橈骨遠位端10%部位での骨密度の変化が認められなかったことから、橈骨遠位端と骨幹部とでは治療に反応するendosteal bone surfaceの量により骨密度増加に差が生じたと考えている。当科におけるアレンドロネートによる骨密度年間増加率は、全骨密度で1.2%, 海綿骨密度で0.4%, 準皮質骨密度で1.4%であった。橈骨遠位端における骨密度の増加は海綿骨中央部の45%の海綿骨密度の増加よりその他の皮質骨と皮質骨下海綿骨を合わせた55%の部位の増加によるところが大きいことを示唆している。橈骨骨密度が治療効果判定には適していないという報告が多いが、それは海綿骨の少ない橈骨遠位1/3部位のDXAによるためのもので、pQCTによる治療効果判定は有効と考えられる。

骨代謝マーカーはBMD、骨折、QOLに比べて、早期に変化し、変化の程度も大きいという特徴を持っている。また骨吸収マーカーは薬剤選択のための一つの根拠となり、基準値の上限以上の高値を呈する患者の薬剤選択にはビスフォスフォネート、ラロキシフェン、エストロゲン、活性型ビタミンD₃などの骨吸収抑制作用を有する薬剤が推奨される⁴⁾。ビスフォスフォネートと骨代謝マーカー研究グループによると、尿中fDpdはアレンドロネート投与1カ月目に19.0%, 3カ月目に17.7%, 6カ月目に22.7%の抑制を認めた¹⁹⁾。当科におけるアレンドロネートのDpdの抑制効果は投与前の17.6%と1~3カ月と同程度であった。また尿中Dpdが低下した症例は69%であった。過去のアレンドロネート以外の治療薬での骨密度増加があまり認められないことから、投与前に尿中Dpdが基準値以内でもアレンドロネートを用いていることが影響している可能性がある。

アレンドロネートには脊椎骨折防止効果と身長低下防止効果が認められている¹²⁾¹³⁾¹⁸⁾²⁰⁾。アレンドロネート投与期間中の62例中に脊椎骨折を発

症したのは79歳の第8胸椎圧迫骨折例1例のみで、身長の測定で2cmの低下を示した。その他の61例では身長の低下は1cm以内で、1人あたり平均すると年間2.1mmの身長の低下が認められた。Boneによるとアレンドロネート投与群の年間身長減少はプラセボ群の1.6mmに比べて1mm程度に抑制された¹⁵⁾。日本人女性の身長の低下は吉村によると、10年間で40歳代から順に-0.69cm, -1.37cm, -2.06cm, -3.65cmである²¹⁾。当科の年間2.1mmの身長の低下は60歳代にほぼ一致している。

まとめ

- 1) 2001年9月からアレンドロネートによる骨粗鬆症の治療を開始し、投薬開始1年4カ月以上の症例が女性161例である。服薬継続の状況で、有害事象により服薬中止となったものは20例(12.4%)、名寄市における服薬継続の状況は、1年目で53.7%, 2年目で48.4%, 3年目で45.6%であった。
- 2) 骨密度の増加効果は原発性骨粗鬆症の女性62例で、年間増加率が全骨で $1.2 \pm 1.9\%$ 、海綿骨で $0.4 \pm 3.7\%$ 、準皮質骨で $1.4 \pm 2.0\%$ で、橈骨遠位端における骨密度の増加は海綿骨中央部の45%の海綿骨密度の増加よりその他の皮質骨と皮質骨下海綿骨を合わせた55%の部位の増加によるところが大きいことを示唆している。
- 3) 骨吸収マーカーである尿中Dpd値はアレンドロネート投与前の 9.1 ± 2.7 から投与後の 7.5 ± 2.3 まで17.6%の低下を約69%の症例で認めた。
- 4) 経過観察中に2cmの身長低下のある第8胸椎圧迫骨折の1例を認めた。全症例の年間身長低下は2.1mmであった。

文 献

- 1) 日本骨粗鬆症学会/財団法人骨粗鬆症財団骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン作成ワーキンググループ(代表:折茂 肇):骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン—2002年度改訂版—. Osteoporosis Jpn 10: 637-709, 2002.
- 2) 坂田 仁:末梢骨用定量的CT (pQCT) による骨粗鬆症健診について. 名寄市病誌4: 7-10, 1996.
- 3) 坂田 仁: pQCTによる橈骨遠位端における骨粗鬆症の病態について. 別冊整形外科33: 47-51, 1998.
- 4) 日本骨粗鬆症学会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会: 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版). Osteoporosis Jpn12: 191-207, 2004.

- 5) 坂田 仁: 骨粗鬆症における尿中デオキシピリジノリン (Dpd) の測定. 名寄市病誌 9 : 43-46, 2001.
- 6) 田中郁子ほか: 患者教育. 治療からの離脱を防ぐには. 診断と治療 92 : 1011-1015, 2004.
- 7) 菊野竜一郎, 龍 憲司, 菊野光郎ほか: アレンドロネートとリセドロネートの処方服薬状況と服薬指導方法の影響. Osteoporosis Jpn 13 : 767-771, 2005.
- 8) 坂田 仁: pQCTを用いた骨粗鬆症における活性型ビタミンD₃とビタミンK₂の効果判定. 名寄市病誌 10 : 31-34, 2002.
- 9) 坂田 仁: エチドロネートによる骨粗鬆症の治療経験. 名寄市病誌 11 : 25-28, 2003.
- 10) Schneider PF, Fischer M, Allolio B et al: Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. J Bone Miner Res 14 : 1387-1393, 1999.
- 11) Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al : Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. Am J Med 101 : 488-501, 1996.
- 12) Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA 280 : 2077-2082, 1998.
- 13) Lieberman UA, Weiss SR, Broll J et al : Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 333 : 1437-1443, 1995.
- 14) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al : Skeletal benefits of alendronate : 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab 85 : 3109-3115, 2000.
- 15) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al : Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 350 : 1189-1199, 2004.
- 16) 小林範子, 藤野敬史, 古田伊都子ほか: 骨量減少症ならびに骨粗鬆症に対するアレンドロネートの治療効果. Osteoporosis Jpn 13 : 641-644, 2005.
- 17) 小松弥郷, 八十田明宏, 佐久間陽子ほか: アレンドロネート投与による骨粗鬆症患者における骨代謝マーカーと骨密度についての検討. Osteoporosis Jpn 13 : 409-412, 2005.
- 18) Kusida K, Shiraki M, Nakamura T et al : Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis : a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 22 : 462-468, 2004.
- 19) ビスフォスフォネートと骨代謝マーカー研究グループ: ビスフォスフォネートについて -アレンドロネート治療-. Osteoporosis Jpn 11 : 407-411, 2003.
- 20) Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al : Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass : results of the FOSIT study. Osteoporosis Int 9 : 461-468, 1999.
- 21) 吉村典子: 高齢者の身長低下, 骨密度低下とQOL -地域コホートでの検討-. Osteoporosis Jpn 13 : 545-548, 2005.